PCT WELTORGANISATION FOR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 7: A61K 31/445, 9/20, 9/50, 9/00

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 00/59508

A1

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

12. Oktober 2000 (12.10.00)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/AT99/00276

(22) Internationales Anmeldedatum:

16. November 1999

(16.11.99)

(30) Prioritätsdaten:

A 594/99

1. April 1999 (01.04.99)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SANOCHEMIA PHARMAZEUTIKA AG [AT/AT]; Boltzmanngasse 9a-11, A-1091 Wien (AT).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): FRANTSITS, Werner [AT/AT]; Nothartgasse 19, A-1130 Wien (AT).

(74) Anwälte: BEER, Manfred usw.; Lindengasse 8, A-1070 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI. SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: TOLPERISON-CONTAINING, PHARMACEUTICAL PREPARATION FOR ORAL ADMINISTRATION

(54) Bezeichnung: TOLPERISON ENTHALTENDE, PHARMAZEUTISCHE ZUBEREITUNG ZUR ORALEN VERABREICHUNG

(57) Abstract

The invention relates to a pharmaceutical preparation containing Tolperison or a salt thereof as an active ingredient in the form of a racemic mixture which can be a 50/50-racemat or a racemat with the preponderant content of the (-)-isomer of Tolperison. The pharmaceutical preparation is formulated as a solid or liquid medicament for oral administration. The active ingredient Tolperison that is present as 50/50-racemat or as racemat with a preponderant content of the (-)-isomer or the (+)-isomer is liberated from the preparation in the human body in a delayed manner and preferably in the intestinal canal.

(57) Zusammenfassung

Eine pharmazeutische Zubereitung enthält Tolperison oder ein Salz davon als Wirkstoff in Form eines racemischen Gemisches, das ein 50/50-Racemat oder ein Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)- Isomeren von Tolperison sein kann. Die zur oralen Verabreichung bestimmte pharmazeutische Zubereitung wird als festes oder flüssiges, oral verabreichbares Arzneimittel formuliert, wobei der Wirkstoff Tolperison, der als 50/50-Racemat oder als Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren oder des (+)-Isomeren vorliegt, aus der Zubereitung im menschlichen Körper verzögert, bevorzugt im Darmtrakt freigesetzt wird.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
ΑT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
ΑU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
ΑZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moklau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	•	Republik Mazedonien	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	ML	Mali	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MN	Mongolei	ÜA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MR	Mauretanien	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MW	Malawi	US	Vereinigte Staaten von
CA	Калада	IT	Italien	MX	Mexiko	US	Amerika
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CG	Kongo	KE	Kenia	NL	Niederlande	VN	
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NO	Norwegen	YU	Vietnam
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik	NZ	Neusceland		Jugoslawien
CM	Kamerun		Korea	PL	Polen	zw	Zimbabwe
CN	China	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CU	Kuba	KZ	Kasachstan	RO	Rumānien		
CZ	Tschechische Republik	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
DE	Deutschland	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DK	Dānemark	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
EE	Estland	LR	Liberia	SG	Singapur		

WO 00/59508 PCT/AT99/00276

Tolperison enthaltende, pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung

5

Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält.

Tolperison enthaltende Arzneimittel sind in den verschiedenen Zu-10 bereitungsformen bekannt. So beschreibt die EP 0 295 411 B eine pharmazeutische Zubereitung zur perkutanen Verabreichung von Tolperison oder einem Salz davon.

Auch andere Darreichungsformen von Tolperison enthaltenden Arznei-15 mitteln sind bekannt. So beschreibt die JP 51091315 A einen stabilen Sirup von Tolperison, der zur oralen Verabreichung bestimmt ist.

Tolperison ist der internationale Freiname für das Muskelrelaxans (RS)-2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon) mit der Summenformel C16H23NO.

Tolperison und dessen Salze sind als Wirkstoff zum Verbessern nicht nur verschiedener Symptome im Hinblick auf spastische Paralyse, sondern auch Muskeltonus, der von Krankheiten, wie cervikalem Syndrom, Gelenksentzündung und Rückenschmerzen, herrührt, bekannt.

Nachteilig beim oralen Verabreichen von Tolperison oder einem Salz davon ist es, daß die Wirkung rasch nachläßt, so daß Tolperison enthaltende Präparate mehrmals täglich genommen werden müssen, und daß der gastrointestinale Trakt des Patienten geschädigt werden kann.

Nachteil der perkutanen Anwendung, wie sie aus der EP 0 295 411 B bekannt ist, ist die nur unzureichende perkutane Absorption des 35 pharmazeutischen Wirkstoffes Tolperison.

Der Wirkstoff Tolperison liegt als 50/50-Racemat vor. Untersuchungen haben ergeben, daß im Blut zu 90% das (-)-Isomere und zu nur 10% das (+)-Isomere von Tolperison vorliegt. Es wurde bislang nicht abschließend geklärt, ob das im Blut (von Menschen) vorliegende 90/10-

Racemat durch eine Umracemisierung oder durch verstärkte Resorption des (-)-Isomeren entsteht.

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, eine Zubereitung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, zur Verfügung zu stellen, die oral verabreicht werden kann, ohne daß die Nachteile der bekannten oral verabreichbaren Zubereitungen des Tolperison auftreten.

Erfindungsgemäß wird diese Aufgabe mit einer Zubereitung gelöst, 10 welche in Anspruch 1 gekennzeichnet ist.

Bevorzugte und vorteilhafte Ausgestaltungen der erfindungsgemäßen Zubereitung sind Gegenstand der Unteransprüche.

Durch die erfindungsgemäße Zubereitung wird die bei bekannten, oralen Zubereitungen des Tolperison oder dessen Salzen rasch abflauende Wirkung durch eine lang andauernde Wirkung ersetzt, da die Zubereitung so hergestellt ist, daß der Wirkstoff Tolperison oder das Salz davon nur verzögert freigesetzt wird. Insbesondere kann bei der erfindungsgemäßen Zubereitung vorteilhaft sein, daß die Verzögerung der Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison so eingestellt ist, daß Tolperison vornehmlich im Darm resorbiert wird.

Die Vorteile der kontrollierten Freisetzung von pharmazeutischen 25 Wirkstoffen sind auf dem Gebiet der Pharmazeutik gut bekannt und bestehen u.a. darin, daß ein gewünschter Gehalt an Wirkstoff im Blut über eine vergleichsweise lange Zeitspanne aufrechtgehalten werden kann, so daß der Patient nicht mehr gezwungen ist, ein Arzneimittel mehrmals täglich zu sich zu nehmen.

30

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung von Tolperison oder Salzen davon können beispielsweise in Kombination mit verschiedenen Hydrogelen, die synthetisch, halbsynthetisch oder natürlichen Ursprungs sein können, vorliegen.

35

Orale Zubereitungen mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes - im vorliegenden Tolperison oder ein Salz davon - sollen so einstellbar sein, daß die Freisetzungsraten und -profile den physiologischen und chronotherapeutischen Anforderungen entsprechend eingestellt werden können. Dies erlaubt die erfindungsgemäße Zubereitung. Untersuchun-

gen haben gezeigt, daß das (-)-Isomere und das (+)-Isomere des Tolperison praktisch gleich wirksam sind. Daher sind auch racemische Mischungen von Isomeren des Tolperison im wesentlichen gleich wirksam wie das eine oder das andere Isomer alleine.

5

Tolperison kann in den erfindungsgemäßen Zubereitungen als 50/50-Racemat oder als von dem 50/50-Racemat abweichendes racemisches Gemisch vorliegen. Racemate, in welchen der Gehalt an dem (-)-Isomeren höher ist, als jener des (+)-Isomeren werden ebenfalls in Betracht gezogen. Racemate mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren von Tolperison (2,4'-Dimethyl-3-piperidinopropiophenon) können als 90/10-Racemate vorliegen.

Nachstehend werden Beispiele für pharmazeutische Zubereitungen gemäß 15 der vorliegenden Erfindung angegeben.

Beispiel 1:

Kristallines Tolperison-Hydrochlorid (50/50-Racemat) mit einer

Korngröße von 30 und 60 mesh wurden in eine mit Luftstrom betriebene Beschichtungs-Säule eingetragen und mit einem Gemisch aus einer Polymerlösung in Chloroform, die Ethylcellulose und Hydroxipropylcellulose sowie Methanol enthält, beschichtet. Die Beschichtungslösung wurde mit 2,5 bar Druck in die Säule mit einer Geschwindigkeit von 60 ml/min eingesprüht. Die Einlaßtemperatur betrug etwa 60°C. Nachdem das Zuführen der Beschichtung beendet war, wurden die rasch getrockneten, mit der Polymerbeschichtung versehenen Tolperison-Kristalle aus der Beschichtungs-Säule nach unten entnommen.

30 Beispiel 2:

In diesem Beispiel wurde eine wässerige, flüssige Suspension von Tolperison (50/50-Racemat) mit verzögerter Freisetzung hergestellt. Das wässerige Vehikel wurde mit Tolperison gesättigt und enthielt in Wasser suspendiert mikroverkapseltes Tolperison. Tolperison ist in der gesättigten, wässerigen Lösung in einer seiner Löslichkeit entsprechenden Menge enthalten. Durch Verabreichung einer Suspension aus Tolperison enthaltenden Mikrokapseln in einem mit Tolperison gesättigten, wässerigen Vehikel ist es möglich, Tolperison in ausreichender Dosis zur Verfügung zu stellen. Dies kann dadurch er-

reicht werden, daß Tolperison in Form von suspendierten, Tolperison enthaltendenden Mikrokapseln und Tolperison als wässerige Lösung in dem jeweils benötigten Mischungsverhältnis zur Verfügung gestellt werden. Die Menge von Tolperison in den Mikrokapseln kann vergrößert werden, um der Menge der durch die Mikrokapseln ersetzten Lösung von Tolperison Rechnung zu tragen.

Beispiel 3:

10 In diesem Beispiel wird zunächst ein Bindemittel für die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison hergestellt und dann zu diesem der Wirkstoff Tolperison (50/50-Racemat) zugegeben, worauf schließlich zu Tabletten verpreßt wird. Das Bindemittel für die verzögerte Freisetzung von Tolperison wird hergestellt, indem die entsprechenden Mengen von Xanthan-Gummi, Johannisbrot-Gummi, Calciumsulfat und Dextrose in einem Hochgeschwindigkeitsmischer/ Granulierer 2 min lang trocken vermengt wurden. Noch während des Vermengens wurde dem zunächst noch trockenen Gemenge Wasser zugesetzt und dann 2 min lang granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden in einem Fließbetttrockner getrocknet. Die so erhaltenen, getrockneten Granülen wurden dann auf eine Korngröße von 20 mesh gemahlen. Beispielsweise wurde das Bindemittel aus einem Gemenge aus 25 % Xanthan-Gummi, 25 % Johannisbrot-Gummi, 40 % Cellulose, 10 % Kalziumsulfat und 10 % Wasser (zugegeben während des Granulierens) hergestellt.

25

Als nächstes wurde das Bindemittel für verzögerte Freigabe mit der jeweils gewünschten Menge an Tolperison, das als Hydrochloridsalz eingesetzt wurde, in einem Hochgeschwindigkeitsmischer/Granulierer 2 min lang gemischt. Bei laufendem Mischer wurde dem Gemenge eine Lösung von Äthylcellulose in Äthanol zugesetzt und das Gemenge 2 min lang granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden in einem Fließbetttrockner getrocknet und dann auf eine Korngröße von 20 mesh gemahlen. Nach Zugabe eines geeigneten Tablettierhilfsmittels (z.B. Natriumstearylfumarat) wurde weitere 5 min gemischt. Dieses schlußendlich erhaltene Gemenge wurde zu Tabletten gepreßt.

Die so hergestellten Tabletten können in ihrer Freisetzungsrate dadurch beeinflußt werden, daß die Menge von Gummi in den Zubereitungen erhöht wird, da dann die Freisetzung des Wirkstoffes (Tolperison) abnimmt. So ist es beispielsweise möglich, mit den Tabletten - 5 -

gemäß Beispiel 3 eine 24-Stunden-Dosierung von Tolperison zur Verfügung zu stellen.

Beispiel 4:

5

Eine Tolperison-Hydrochlorid (50/50-Racemat) als Wirkstoff enthaltende Tablette mit verzögerter Freisetzung des Wirkstoffes enthält

Tolperisonhydrochlorid

10 Lactose

 ${\tt Methylhydroxypropylcellulose}$

Farbstoff

Wasser zur Granulatbildung

Magnesiumstearat

15 feindisperses Siliciumdioxid.

Zur Herstellung der Tabletten wurde wie folgt vorgegangen:

Der Farbstoff wurde in Wasser eingerührt, Tolperisonhydrochlorid,

20 Lactose und Methylhydroxypropylcellulose wurden in einen Wirbelschichtgranulator eingegeben und mit der wässerigen, den Farbstoff
enthaltenden Lösung granuliert. Die erhaltenen Granülen wurden
zusammen mit Magnesiumstearat und feindispersen Siliziumdioxid durch
ein Sieb mit einer Maschenweite von 1,25 mm gearbeitet und in einem

25 Mischer homogenisiert. Das so erhaltene Gemenge wurde auf einer
Tablettiermaschine zu Tabletten verpreßt.

Beispiel 5:

30 Nach der Vorschrift von Beispiel 1 wurde eine Zubereitung, die ein 90/10-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

Beispiel 6:

35

Nach der Vorschrift von Beispiel 2 wurde eine Zubereitung, die ein 80/20-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

· 40 Beispiel 7:

Nach der Vorschrift von Beispiel 2 wurde eine Zubereitung, die ein 70/30-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

5 Beispiel 8:

Nach der Vorschrift von Beispiel 3 wurde eine Zubereitung, die ein 90/10-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

10

Beispiel 9:

Nach der Vorschrift von Beispiel 4 wurde eine Zubereitung, die ein 65/35-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolpe-15 rison enthält, hergestellt.

Beispiel 10:

Nach der Vorschrift von Beispiel 4 wurde eine Zubereitung, die ein 20 90/10-Racemat (mit überwiegendem Anteil an (-)-Isomeren) des Tolperison enthält, hergestellt.

Zusammenfassend kann ein Ausführungsbeispiel der Erfindung wie folgt beschrieben werden:

25

Eine pharmazeutische Zubereitung enthält Tolperison oder ein Salz davon als Wirkstoff in Form eines racemischen Gemisches, das ein 50/50-Racemat oder ein Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren von Tolperison sein kann. Die zur oralen Verabreichung, bestimmte pharmazeutische Zubereitung wird als festes oder flüssiges, oral verabreichbares Arzneimittel formuliert, wobei der Wirkstoff Tolperison, der als 50/50-Racemat oder als Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren oder des (+)-Isomeren vorliegt, aus der Zubereitung im menschlichen Körper verzögert, bevorzugt im Darmtrakt freigesetzt wird.

Patentansprüche:

1. Pharmazeutische Zubereitung zur oralen Verabreichung, die Tolperison oder ein Salz davon enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison zubereitet ist, derart, daß über einen längeren Zeitraum eine für einen therapeutischen Effekt im menschlichen Körper wirksame Menge an Tolperison freigesetzt wird.

10

5

- 2. Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als feste orale Zubereitung in Form eines Granulates oder in Form einer Tablette formuliert ist.
- 20 Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß sie als flüssige Zubereitung zur oralen Verabreichung formuliert ist.
- Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison derart formuliert ist, daß Tolperison vorwiegend im Darm des menschlichen Körpers resorbiert wird.
- Pharmazeutische Zubereitung, die Tolperison oder ein Salz
 davon enthält, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung
 Tolperison als Racemat enthält.
- 6. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Tolperison als Racemat mit überwiegendem Anteil des (-)-Isomeren enthält.
 - 7. Zubereitung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die Zubereitung Tolperison als Racemat mit überwiegendem Anteil des (+)-Isomeren enthält.

35

40

8. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur oralen Verabreichung und zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison oder einem Salz zubereitet ist, derart, daß über einen längeren Zeitraum eine für einen therapeutischen Effekt im menschlichen Körper wirk-

same Menge an Tolperison freigesetzt wird.

- 9. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als feste orale Zubereitung in Form eines Granulates oder in Form einer Tablette formuliert ist.
- 10. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie als flüssige Zubereitung zur oralen Verabreichung formuliert ist.

11. Zubereitung nach einem der Ansprüche 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß sie zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison derart formuliert ist, daß Tolperison vorwiegend im Darm des menschlichen Körpers resorbiert wird.

15

10

5

Inter: 1al Application No PCT/AT 99/00276

A. CLASS	FICATION OF CHE LECT MATTER		
IPC 7	IFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/445 A61K9/20 A61K9/	50 A61K9/00	
	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,,	
According to	o International Patent Classification (IPC) or to both national class	ification and IPC	
	SEARCHED		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Minimum do	ocumentation searched (classification system followed by classific	ation symbols)	
IPC 7	A61K		
Componen			
Documenta	tion searched other than minimum documentation to the extent the	at such documents are included in the fields se	arched
Electronic d	lata base consulted during the international search (name of data		
	and blad delibered daring the strengthened address (rights of bald	Dase and, where practical, search terms used;	

C. DOCUM	ENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the	relevant passages	Relevant to claim No.
			Ligidaguit to Odiili 140'
х	DATADACE CUEMADO (Online)		
^	DATABASE CHEMABS 'Online!		1,3-5,8,
	CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COL	UMBUS,	10,11
	OHIO, US		•
	AKITO, EIICHIRO ET AL: "Stable		
	toluperizone hydrochloride siru	Ρ" .	
	retrieved from STN		
	Database accession no. 85:18242	0 CA	
	XP002129514		
	cited in the application		
	abstract		
	& JP 51 091315 A (NIPPON KAYAKU	CO., LTD.,	
	JAPAN) 10 August 1976 (1976-08-	10)	
.			
		-/	
		1	
		1	
		1	
		1	
Ì		1	
	ner documents are listed in the continuation of box C.	X Patent family members are listed in	n annex.
Special car	tegories of cited documents :	"T" later document published after the interior	national filing data
"A" docume	nt defining the general state of the art which is not	or priority date and not in conflict with the	he application but
conside	ered to be of particular relevance	cited to understand the principle or the invention	ory underlying the
ming da		"X" document of particular relevance; the cla	almed Invention
"L" docume:	nt which may throw doubts on priority claim(s) or	cannot be considered novel or cannot be involve an inventive step when the doc	oe considered to
citation	s cited to establish the publication date of another or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance: the cla	imed invention
"O" docume	ent referring to an oral disclosure, use, exhibition or	cannot be considered to involve an inve document is combined with one or mon	a Other such docu-
otner m	neans int published prior to the international filing date but	ments, such combination being obvious in the art.	to a person skilled
later th	an the priority date claimed	"&" document member of the same patent fa	ımily
Date of the a	actual completion of the international search		
		Date of mailing of the international sear	ch report
3	February 2000	16/02/2000	,
	Tebruary 2000	16/02/2000	
Name and m	nalling address of the ISA	Authorized officer	
	European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2		
	NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,		
•	Fax: (+31-70) 340-3016	Marttin, E	•

Inter nal Application No PCT/AT 99/00276

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT Category * Citation of document, with indication when properties of the city of the		
ategory '	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
x .	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 248 (C-193), 4 November 1983 (1983-11-04) & JP 58 135806 A (NIPPON KAYAKU KK),	1,2,4,5, 8,9,11
Y	12 August 1983 (1983-08-12) abstract	6,7
X	GB 1 480 175 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB;NIPPON KAYAKU KK) 20 July 1977 (1977-07-20) page 1, line 91 - line 96; claims; example 1	1,2,4,5, 8,9,11
1	page 2, line 48 - line 67	
Y	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: "Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" retrieved from STN	6,7
	Database accession no. 116:187387 XP002129515 abstract & YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: " Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" CHEM. PHARM. BULL., vol. 40, no. 1, 1992, pages 272-274,	
	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 002, no. 081 (C-016), 28 June 1978 (1978-06-28) & JP 53 040779 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 13 April 1978 (1978-04-13) abstract	6,7
	US 4 702 918 A (USHIMARU KOICHI ET AL) 27 October 1987 (1987-10-27) column 1, line 5 - line 8; claims column 2, line 6 - line 44 column 4, line 4 - line 5 column 4, line 61 -column 5, line 2	1,2,4,5, 8,9,11
	US 4 996 058 A (SINNREICH JOEL) 26 February 1991 (1991-02-26) column 1, line 4 - line 7; claims column 2, line 31 - line 37 column 3, line 59 -column 4, line 19 column 6, line 9	1,2,4,5, 8,9,11
		·
1		. .

International application No. PCT/AT 99/00276

Box I	Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)	_
	Continuation of item 1 of first sheet)	
This inte	rnational search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:	
1.	Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:	
2. X	Claims Nos.: 1, 4, 5, 8, 11 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:	
	See supplemental sheet Additional Matter PCT/ISA/210	
3.	Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).	
Box II	Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)	-
This Inter	mational Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:	
*		
1.	As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.	
2.	As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.	
3.	As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:	
		l
4.	No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:	
Remark o	on Protest	
	No protest accompanied the payment of additional search fees.	

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (1)) (July 1992)

International application No. PCT/AT 99/00276

Continuation of Field I.2

Claims Nos. 1, 4, 5, 8, 11

The relevant Patent Claims Nos. 1, 4, 8, 11 and 5, insofar as they pertain to the subject matter of Patent Claim Nos. 8 and 11, relate to a preparation respectively characterized by a worthwhile peculiarity or quality, namely a preparation for the delayed release of the active substance Tolperison.

The patent claims thus comprise all preparations which have this peculiarity or quality, whereas the description of the patent application provides support under the terms of PCT Article 5 for only a limited number of such preparations. In the case in question, the patent claims lack the corresponding support or the application lacks the necessary disclosure to such a degree that a meaningful search appears to be impossible to conduct with respect to the entire scope for which protection is sought. Nevertheless, the patent claims also lack the clarity required in PCT Article 6, whereby an attempt was made to define the preparation in terms of the outcome. This absence of clarity is such that it makes it impossible to conduct a meaningful search with respect to the entire scope for which protection is sought. For this reason, the search was directed at the sections of the patent claims which can be regarded as clear, supported and disclosed in the above-mentioned sense, namely to the sections concerning Patent Claims Nos. 2, 3, 6-7, 9, 10, the examples on page 3 – page 6, the delayed release of the active substance Tolperison irrespective of the pharmaceutical form, and to a pharmaceutical preparation "per se" which contains Tolperison or a salt thereof as a racemate.

The applicant is therefore advised that patent claims or sections of patent claims laid to inventions for which no international search report was drafted normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). Similar to the authority entrusted with the task of carrying out the international preliminary examination, the EPO also does not generally carry out a preliminary examination of subject matter for which no search has been conducted. This is also valid in the case when the patent claims have been amended after receipt of the international search report (PCT Article 19), or in the case when the applicant submits new patent claims pursuant to the procedure in accordance with PCT Chapter II.

information on patent family members

Inter Inal Application No PCT/AT 99/00276

1. 0-4-11				1017111	337 00270	
Cited	atent document d in search report		Publication date	F	Patent family member(s)	Publication date
JP	51091315	Α	10-08-1976	NONE		I
JP	58135806	Α	12-08-1983	NONE		
GB	1480175	Α	20-07-1977	 ЈР	1073469 C	30-11-1981
				JP	51054918 A	14-05-1976
				JP	54036644 B	10-11-1979
				DE	2544881 A	22-04-1976
				FR	2287215 A	07-05-1976
JP	53040779	Α	13-04-1978	NONE		
US	4702918	Α	27-10-1987	JP	1057086 B	04-12-1989
				JP	1570416 C	25-07-1990
				JP	61043108 A	01-03-1986
				DE	3527852 A	20-02-1986
				FR	2568472 A	07-02-1986
				GB	2163648 A,B	05-03-1986
				IT	1184688 B	28-10-1987
US	4996058	Α	26-02-1991	AT	85518 T	15-02-1993
				AU	2236688 A	23-03-1989
				CA	1331341 A	09-08-1994
				DD	282392 A	12-09-1990
				DE	3878361 A	25-03-1993
				DK	516888 A	19-03-1989
				EP	0307904 A	22-03-1989
				FI GR	884280 A,B,	19-03-1989
			•	HR	3007695 T 940445 A	31-08-1993
				IE	62990 B	30-04-1996
				ĬĹ	87710 A	08-03-1995 21 - 06-1992
				JP	1102020 A	19-04-1989
				JР	2738936 B	08-04-1998
				KR	9609408 B	19-07-1996
				MX	13023 A	01-12-1993
				NO	178095 B	16-10-1995
				NZ	226210 A	26-04-1990
				PT	88505 A,B	01-10-1988
				SI	8811742 A,B	31-12-1996

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

Inter snales Aktenzeichen PCT/AT 99/00276

A. KLASS	IFIZIERUNG DEŞ ANMELDUNGŞGEGENŞTANDES	101,111 3.	77 00270
IPK 7	A61K31/445 A61K9/20 A61K9/	50 A61K9/00	
Nach der Ir	nternationalen Patentidassifikation (IPK) oder nach der nationalen K	lassifikation und der IPK	
	RCHIERTE GEBIETE		
Recherchie IPK 7	rter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssym A61K	bole)	
Recherchie	rte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen,		
	en de la communicación de la constitución de la con	soweit diese unter die recherchierten Gebiel	e fallen
Während de	er Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank	(Name der Datenbank und avtil verwandste	Suchhaadila
C. ALS WE	SENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Anga	be der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
v			
X	DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLU	MRIIC	1,3-5,8,
	OHIO, US	ribus,	10,11
	AKITO, EIICHIRO ET AL: "Stable toluperizone hydrochloride sirup	n	
	retrieved from STN		
	Database accession no. 85:182420 XP002129514	CA	
	in der Anmeldung erwähnt Zusammenfassung		
	& JP 51 091315 A (NIPPON KAYAKU JAPAN) 10. August 1976 (1976-08-	CO., LTD., 10)	
ļ		-/	
		-/	
		·	
елипе	re Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu hmen	X Slehe Anhang Patentfamilie	
"A" Veröften	Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : tlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, cht als besonders bedeutsam anzusehen ist	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur	WOMEN IST LINE MIT HER
"E" älleres C	okument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen ledatum veröffentlicht worden ist	Theorie angegeben ist	oder der ihr zugrundeliegenden
"L" Veröffent	lichung, die geelgnet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft er- n zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer n im Recherchenbeicht genammen Veröffentlichung bei bei einer in	"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeu kann allein aufgrund dieser Veröffentlic erfinderischer Tätigkeit beruhend betra	Dung night als nou oder out
	r die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ihrt) tlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,	werden, wann die Veröffentlichung mit	Pinor odor mobroron anderen
"P" Veröffen	nutzung, die sich auf eine mundliche Orienbarung, nutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht lichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach anspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	Veröffentlichungen dieser Kategorie in diese Verbindung für einen Fachmann "å" Veröffentlichung, die Mitglied derselben	Verbindung gebracht wird und naheliegend ist
	oschlusses der internationalen Recherche	Absendedatum des internationalen Rec	
	Februar 2000	16/02/2000	
Name und Po	stanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2	Bevollmächtigter Bediensteter	
	NL 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo ni,	Manttin C	·
•	Fax: (+31-70)·340-3016	Marttin, E	ľ

Inter males Aktenzeichen
PCT/AT 99/00276

rung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN	
Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Te	ile Betr. Anspruch Nr.
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 248 (C-193), 4. November 1983 (1983-11-04) & JP 58 135806 A (NIPPON KAYAKU KK), 12. August 1983 (1983-08-12)	1,2,4,5, 8,9,11
Zusammenfassung	6,7
GB 1 480 175 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB;NIPPON KAYAKU KK) 20. Juli 1977 (1977-07-20) Seite 1, Zeile 91 - Zeile 96; Ansprüche; Beispiel 1 Seite 2, Zeile 48 - Zeile 67	1,2,4,5, 8,9,11
DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: "Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" retrieved from STN Database accession no. 116:187387 XP002129515 Zusammenfassung & YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: " Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 40, Nr. 1, 1992, Seiten 272-274,	6,7
PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 002, no. 081 (C-016), 28. Juni 1978 (1978-06-28) & JP 53 040779 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 13. April 1978 (1978-04-13) Zusammenfassung	6,7
US 4 702 918 A (USHIMARU KOICHI ET AL) 27. Oktober 1987 (1987-10-27) Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 8; Ansprüche Spalte 2, Zeile 6 - Zeile 44 Spalte 4, Zeile 4 - Zeile 5 Spalte 4, Zeile 61 - Spalte 5, Zeile 2	1,2,4,5, 8,9,11
US 4 996 058 A (SINNREICH JOEL) 26. Februar 1991 (1991-02-26) Spalte 1, Zeile 4 - Zeile 7; Ansprüche Spalte 2, Zeile 31 - Zeile 37 Spalte 3, Zeile 59 -Spalte 4, Zeile 19 Spalte 6, Zeile 9	1,2,4,5, 8,9,11
	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 007, no. 248 (C-193), 4. November 1983 (1983-11-04) & JP 58 135806 A (NIPPON KAYAKU KK), 12. August 1983 (1983-08-12) Zusammenfassung GB 1 480 175 A (HAYASHIBARA BIOCHEM LAB;NIPPON KAYAKU KK) 20. Juli 1977 (1977-07-20) Seite 1, Zeile 91 - Zeile 96; Ansprüche; Beispiel 1 Seite 2, Zeile 48 - Zeile 67 DATABASE CHEMABS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: "Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" retrieved from STN Database accession no. 116:187387 XP002129515 Zusammenfassung & YOKOYAMA, TERUYOSHI ET AL.: " Determination of tolperisone enantiomers in plasma and their disposition in rats" CHEM. PHARM. BULL., Bd. 40, Nr. 1, 1992, Seiten 272-274, PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 002, no. 081 (C-016), 28. Juni 1978 (1978-06-28) & JP 53 040779 A (NIPPON KAYAKU CO LTD), 13. April 1978 (1978-04-13) Zusammenfassung US 4 702 918 A (USHIMARU KOICHI ET AL) 27. Oktober 1987 (1987-10-27) Spalte 1, Zeile 5 - Zeile 8; Ansprüche Spalte 2, Zeile 6 - Zeile 44 Spalte 4, Zeile 6 - Zeile 5 Spalte 1, Zeile 6 - Zeile 7; Ansprüche Spalte 2, Zeile 6 - Zeile 37 Spalte 3, Zeile 59 - Spalte 4, Zeile 19

Ir __nationales Aktenzeichen

PCT/AT 99/00276

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt
Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:
Ansprüche Nr. weil sie sich auf Gegenstände beziehen. zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist. nämlich
2. X Ansprüche Nr. 1,4,5,8,11 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.
Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)
Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:
Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:
Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt. Die Zahlung zusätzlicher Recherchengebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1, 4, 5, 8, 11

Die geltenden Patentansprüche 1, 4, 8 11, und 5 insoweit der Gegenstand der Patentansprüche 8 und 11 betroffen sind, beziehen sich auf eine Zubereitung, jeweils charakterisiert durch eine erstrebenswerte Eigenheit oder Eigenschaft, nämlich eine Zubereitung zur verzögerten Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison.
Die Patentansprüche umfassen daher alle Zubereitungen, die diese

Die Patentansprüche umfassen daher alle Zubereitungen, die diese Eigenheit oder Eigenschaft aufweisen, wohingegen die Patentanmeldung Stütze durch die Beschreibung im Sinne von Art. 5 PCT nur für eine begrenzte Zahl solcher Zubereitungen liefert. Im vorliegenden Fall fehlen den Patentansprüchen die entsprechende Stütze bzw. der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Desungeachtet fehlt den Patentansprüchen auch die in Art. 6 PCT geforderte Klarheit, nachdem in ihnen versucht wird, die Zubereitung über das jeweils erstrebte Ergebnis zu definieren. Auch dieser Mangel an Klarheit ist dergestalt, daß er eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich macht. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als klar, gestützt oder offenbart erscheinen, nämlich die Teile betreffend die Patentansprüche 2, 3, 6-7, 9, 10, und die Ausführungsbeispiele auf Seite 3 - Seite 6, und die verzögerte Freisetzung des Wirkstoffes Tolperison ungeachtet der pharmazeutischen Form, und eine pharmazeutische Zubereitung "per se", die Tolprerison oder ein Salz davon als Racemat enthält.

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentanprüche vorlegt.

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur seiben Patentfamilie gehören

Interr ales Aktenzeichen PCT/AT 99/00276

Im Recherchenbericht Ingeführtes Patentdokument	Datum der	A disallantantantan	
	Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
JP 51091315 A	10-08-1976	KEINE	
JP 58135806 A	12-08-1983	KEINE	
GB 1480175 A	20-07-1977	JP 1073469 C JP 51054918 A JP 54036644 B DE 2544881 A FR 2287215 A	14-05-1976 10-11-1979 22-04-1976
JP 53040779 A	13-04-1978	KEINE	
US 4702918 A	27-10-1987	JP 1057086 B JP 1570416 C JP 61043108 A DE 3527852 A FR 2568472 A GB 2163648 A IT 1184688 B	25-07-1990 01-03-1986 20-02-1986 07-02-1986
US 4996058 A	26-02-1991	AT 85518 T AU 2236688 A CA 1331341 A DD 282392 A DE 3878361 A DK 516888 A EP 0307904 A FI 884280 A GR 3007695 T HR 940445 A IE 62990 B IL 87710 A JP 1102020 A JP 2738936 B KR 9609408 B MX 13023 A NO 178095 B NZ 226210 A PT 88505 A SI 8811742 A	09-08-1994 12-09-1990 25-03-1993 19-03-1989 22-03-1989 31-08-1993 30-04-1996 08-03-1995 21-06-1992 19-04-1989 08-04-1998 19-07-1996 01-12-1993 16-10-1995 26-04-1990 ,B